

アルコール誘発冠攣縮性狭心症における2型アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)および2型アルコール脱水素酵素(ADH2)変異遺伝子解析

著者	関 隆文
号	1358
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/21405

氏 名（本籍）
関 隆 文

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 博 第 1 3 5 8 号

学位授与年月日
平 成 9 年 3 月 25 日

学位授与の条件
学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻
東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）内科学系専攻

学 位 論 文 題 目
アルコール誘発冠攣縮性狭心症における 2 型アル
デヒド脱水素酵素（ALDH₂）および 2 型アルコー
ル脱水素酵素（ADH₂）変異遺伝子解析

（主 査）

論文審査委員
教授 白 土 邦 男 教授 貫 和 敏 博

教授 仁 田 新 一

論文内容要旨

【研究目的】

飲酒により発作を生じる冠攣縮性狭心症（アルコール誘発冠攣縮性狭心症）の報告は大部分は、日本人に関するものである。更に、日本人冠攣縮性狭心症例では、高頻度に飲酒により狭心症発作が誘発されることが示唆されているが、その本態は不明である。エタノール摂取後の血中アセトアルデヒド濃度の著しい増加が、冠攣縮性狭心症発作誘発に重要な役割を演じている可能性に着目し、アルコール誘発冠攣縮性狭心症患者における ALDH₂、ADH₂ 欠損症の関与を、各々の遺伝子変異同定により解析する。

また、点変異遺伝子の解析をおこなうにあたり、対立遺伝子特異的 PCR 法の特異性を高めた、新たな対立遺伝子特異的 PCR 法を開発する。

【研究方法】

東北大学第一内科、および関連 5 施設にて冠攣縮性狭心症と確定した、飲酒歴のある 91 症例を対象とした。偽陽性反応を減少させて特異性を高めた、対立遺伝子特異的 PCR 法を開発し、患者ゲノム DNA を用いて、本法により ALDH₂、ADH₂ の遺伝子多型解析をおこなった。

【研究結果】

ALDH₂ 遺伝子変異をモデルに開発した、改良対立遺伝子特異的 PCR 法では、増幅効率を減ずることなく、特異性のみを向上させ得た。

患者本人からの聞き取り調査により、91 例中 25 例（27.5%）に飲酒による冠攣縮性狭心症発作誘発が認められた。

ALDH₂ 遺伝子型は、91 例中、1 型（正常型）ホモ接合が 66 例（72.5%）、1 型・2 型（欠損症）ヘテロ接合が 22 例（24.2%）、2 型ホモ接合が 3 例（3.3%）で、遺伝子頻度は、1 型：2 型=0.846：0.154 であった。これは、健常日本人の遺伝子頻度に比べ、2 型 ALDH₂ 遺伝子の割合が有意に低かった（ $P<0.01$ ）。1 型ホモ接合 66 例中 16 例（24.2%）にアルコールによる冠攣縮性狭心症発作誘発が認められ、1 型・2 型ヘテロ接合では 22 例中 8 例（36.4%）、2 型ホモ接合では 3 例 1 例（33.3%）に狭心症発作誘発が認められた。ALDH₂ 欠損症例（1 型・2 型ヘテロ接合＋2 型ホモ接合）と ALDH₂ 正常症例（1 型ホモ接合）との間で、アルコール誘発率に有意差は認められなかった。冠攣縮性狭心症発作誘発時に摂取したエタノール量は、1 型ホモ接合で $96.1\pm53.4\text{ml}$ 、1 型・2 型ヘテロ接合で $42.5\pm20.2\text{ml}$ 、2 型ホモ接合で 11ml と ALDH₂ 欠損症

例で有意に少なかった ($P<0.01$)。飲酒後、狭心症発作が誘発されるまでの時間は、1型ホモ接合で 5.4 ± 2.4 時間、1型・2型ヘテロ接合で 1.5 ± 1.6 時間、2型ホモ接合で 0.17 時間と ALDH₂ 欠損症例では、飲酒後、有意に早期に冠攣縮性狭心症発作が誘発された ($P<0.001$)。

ADH₂ 遺伝子型は 1 型 (正常型=低活性型) ホモ接合が 8 例 (8.8%)、1 型・2 型 (変異型=高活性型) ヘテロ接合が 27 例 (29.7%)、2 型ホモ接合が 56 例 (61.5%) で、遺伝子頻度は、1 型 : 2 型 = 0.236 : 0.764 であった。これは、健常日本人の遺伝子頻度と差がなかった。アルコール誘発冠攣縮性狭心症発作は認められたのは、1 型ホモ接合で 8 例中 1 例 (12.5%)、1 型・2 型ヘテロ接合で 27 例中 7 例 (25.9%)、2 型ホモ接合で 56 例中 17 例 (30.4%) であった。ADH₂ 遺伝子型とアルコール誘発冠攣縮性狭心症の関連は認めなかった。

【結 論】

(1) 特異性を高めた、新しい対立遺伝子特異的 PCR 法を開発した。

(2) アルコール誘発冠攣縮性狭心症は、

① 冠攣縮性狭心症 91 例中 25 例 (27.5%) に認められた。

② ALDH₂ 正常例、欠損例のいずれにも存在し、アルコール誘発率に有意差は認めなかった。

③ ALDH₂ 欠損群では、飲酒後短時間で狭心症発作が誘発され、全例飲酒直後に強い顔面紅潮を伴った。一方、ALDH₂ 正常群では、飲酒後長時間経過後、狭心症発作が生じ、発症までの時間に有意差を認めた。ALDH₂ 正常群では、顔面紅潮は 16 例中 2 例にしか認めなかった。

④ ALDH₂ 欠損群で飲酒後早期に誘発される冠攣縮では、血中アセトアルデヒド濃度上昇が重要な役割を演じていると考えられたが、ALDH₂ 正常群で飲酒後長時間経ってから発症する冠攣縮では、エタノール/アセトアルデヒドは、通常の冠攣縮性狭心症発作に対する修飾因子として働いている可能性が示唆された。

⑤ ADH₂ 遺伝子多型と、アルコール誘発冠攣縮性狭心症に関連は認めなかった。

審 査 結 果 の 要 旨

アルコール誘発冠攣縮性狭心症の詳細は、発症機序を含め不明である。血管反応などの飲酒によって生じる生理的反応の多くは、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドによること、血中アセトアルデヒド濃度は飲酒後約1時間で最高値に達し、その後比較的急速に減少することが知られている。著者は、アセトアルデヒド代謝の主要な酵素である Type2 Aldehyde Dehydrogenase (ALDH₂) の欠損症において、飲酒後血中アセトアルデヒド濃度が著しく増加すること、ALDH₂ 欠損症は白人には殆ど存在しないが日本人の半数に存在すること、アルコール誘発冠攣縮性狭心症の報告の大部分が日本人であることに着目し、飲酒歴のある冠攣縮性狭心症例の ALDH₂ および Type2 Alcohol Dehydrogenase (ADH₂) 変異遺伝子解析をおこない、以下の結果を得た。(1) ALDH₂ 欠損を有する冠攣縮性狭心症の36%が飲酒により狭心症発作を生じたが、ALDH₂ 正常群においても24%と高頻度に飲酒により狭心症発作を生じ、両群間に有意差は認めなかった。(2) ALDH₂ 欠損群では少量のエタノール摂取で狭心症発作を生じた。(3) ALDH₂ 欠損群の発作は、血中アセトアルデヒド濃度が高値となる早い時間帯(1.5時間)に生じたが、正常群の発作は、アセトアルデヒドが減少していることが予測される遅れた時間帯(5.4時間)に生じた。(4) ADH₂ 変異はいずれの指標に対しても影響しなかった。

これらの結果から著者は、飲酒によって誘発される冠攣縮は ALDH₂ 正常群と欠損群では異なるメカニズムによって生じていることが示唆されると結論し、ALDH₂ 欠損群で飲酒後早期に誘発される冠攣縮では、血中アセトアルデヒド濃度上昇が重要な役割を演じているが、ALDH₂ 正常群で飲酒後長時間経てから発症する冠攣縮では、アセトアルデヒドは直接関与せず、飲酒は別のメカニズムにより冠攣縮性狭心症発作を促進的に修飾している可能性を考察した。

本研究をおこなうにあたり、著者は特異性を高めた新しい対立遺伝子特異的 PCR 法を開発した。

本研究で、(1) ALDH₂ 正常の冠攣縮性狭心症患者においても、狭心症発作がアルコール摂取により高率に生じること、(2) アルコールにより誘発される狭心症発作の発症機序が、ALDH₂ 欠損症例と正常例で異なる可能性があることが示されたが、これらは従来からの研究からは予測されなかった事柄であり、本疾患の解明にとってきわめて有意義であると考えられる。また改良対立遺伝子特異的 PCR 法の開発は、既知の点変異のある遺伝子解析を精度を増して容易にしたことで、今後多くの遺伝子疾患の解析に役立つと考えられる。以上の2点はそれぞれ高く評価でき、学位授与に値する。